



Rev. Col. Anest. Noviembre 2009 – enero 2010. Vol. 37- No. 4: 356-372

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Manejo farmacológico del dolor neuropático

### Pharmacological Management of Neuropathic Pain

Sandra Flórez MD\*, Marta León MD\*\*, Marcela Torres MSc.\*\*\*, Felipe Reyes\*\*\*\*, Juan Camilo Serpa\*\*\*\*, Ana María Ríos\*\*\*\*

Recibido: julio 21 / 2009. Aceptado: diciembre 11 / 2009

#### SUMMARY

*The prevalence of neuropathic pain requires proposals for management guidelines. In some cases, the degree of severity and the difficulty of treating this disorder has resulted in poor quality of life. In Europe, reported prevalence is 5%, and chronic postoperative pain ranges between 5% and 85%, depending on the type of surgery. The purpose of this paper is to review the pharmacological options for treating neuropathic pain depending on the pathophysiology, and suggest therapeutical approaches with medications available in Colombia, included or not in the Mandatory Health Plan.*

**Key words:** Pain, pain threshold, neuralgia, causalgia, therapeutics (Source: MeSH, NLM)

#### 1. Scope and objectives

The objectives of this review are to describe neuropathic pain in general and the pathophysiological basis that supports the use of medications for this painful condition, as well as to establish a suggested management plan using

#### RESUMEN

*El dolor neuropático es una patología cuya prevalencia requiere proponer guías de manejo. Su severidad y, en algunos casos, dificultad para el tratamiento deterioran la calidad de vida. La prevalencia reportada en Europa es del 5%, y en dolor crónico post-operatorio varía entre 5 y 85% dependiendo del tipo de cirugía. El objetivo del presente artículo es revisar las alternativas farmacológicas para el manejo de dolor neuropático de acuerdo con su fundamento fisiopatológico, y presentar sugerencias para el manejo con medicamentos disponibles en Colombia, incluidos y no incluidos en el Plan Obligatorio de Salud.*

**Palabras clave:** dolor, umbral del dolor, neuralgia, causalgia, terapéutica. (Fuente: DeCS, BIREME)

#### 1. Alcances y objetivos

Los objetivos de la presente revisión son describir aspectos generales de dolor neuropático y los fundamentos fisiopatológicos que sustenten el uso de fármacos en esta entidad dolorosa, a la vez que establecer un plan de manejo sugerido para el manejo

\* Anestesiólogo. Especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Grupo de Dolor y Cuidado Paliativo. Profesor Asistente, Universidad de la Sabana.

\*\* Anestesiólogo. Especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Grupo de Dolor y Cuidado Paliativo. Profesor Asociado, Universidad de la Sabana.

\*\*\* Epidemióloga. Grupo de Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana.

\*\*\*\* Internos Rotatorios, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana.

medications available in Colombia. We present options to diminish side effects through the use of a rational multiple-drug approach and optimized pain control.

This review is targeted to primary care physicians, although the principles may be applied at all levels of healthcare. Painful neuropathic disorders such as trigeminal neuralgia, radicular pain and neuropathic pain in children are excluded. We include a discussion of the medications and the recommended dosing, relevant drug combinations and special considerations due to co-morbidities.

## **2. Method**

An initial search of clinical practice guidelines (CPG) was conducted in electronic databases (Pubmed, Tripdatabase, Lilacs) and in specialized CPG developing agencies (National Institute for Clinical Excellence-NICE, the Scottish Intercollegiate Guidelines Network-SIGN, the New Zealand CPG Development Group, the Canadian Medical Association InfoBase, and the National Guideline Clearinghouse) published since the year 2000. This initial search was followed by a search of the systematic reviews and clinical trials in the reported electronic databases and the Cochrane library on the topic of neuropathic pain and its management using the drugs recommended by the guidelines. A selection and evaluation of the studies found was conducted on the basis of the quality criteria determined for each type of study. The inclusion criteria were CPG, systematic reviews, meta-analyses and placebo-controlled randomized clinical trials for the treatment of neuropathic pain. Only studies using oral, intravenous or topical administration in adults were included. The exclusion criteria were: treatment of neuropathic pain in children, radicular pain and trigeminal neuralgia. Information about the drug descriptions, recommended dose, relevant drug combinations, special considerations due to co-morbidities and general treatment recommendations was extracted from the selected studies that passed the quality criteria. An additional search was conducted

en pacientes con dolor neuropático con medicamentos disponibles en Colombia. Se pretende poner a disposición alternativas que permitan disminuir los efectos secundarios mediante el uso de polifarmacia racional y optimizar el control del dolor.

La revisión está orientada a médicos de atención primaria, aunque puede ser utilizada en todos los niveles de atención. Se excluyeron patologías dolorosas neuropáticas como el dolor trigeminal, el dolor radicular y el dolor neuropático en niños. Se describen los medicamentos y la dosificación recomendada, las combinaciones pertinentes de los mismos y consideraciones especiales por comorbilidades.

## **2. Metodología**

Se realizó una búsqueda inicial de guías de práctica clínica (GPC) en bases de datos electrónicas (Pubmed, Tripdatabase, Lilacs) y en agencias especializadas desarrolladoras de GPC (Instituto Nacional de Excelencia Clínica-NICE, la Red Escocesa de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica-SIGN, el Grupo de Desarrollo de GPC de Nueva Zelanda, la Asociación Médica Canadiense InfoBase, y la National Guideline Clearinghouse) publicadas desde el año 2000. Luego de esta primera búsqueda se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en las bases electrónicas reportadas y en la librería Cochrane, para el manejo de dolor neuropático y con los fármacos que recomendaran las guías encontradas. Los estudios identificados fueron seleccionados y evaluados sobre la base de los criterios de calidad determinados para cada tipo de estudio. Los criterios de inclusión comprenden: GPC, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios aleatorizados controlados comparados con placebo para el tratamiento del dolor neuropático. Sólo se incluyeron estudios con administración por vía oral, intravenosa o tópica en adultos. Los criterios de exclusión comprenden: tratamiento del dolor neuropático en niños, dolor radicular y tratamiento de neuralgia trigeminal. A partir de los estudios seleccionados y que aprobaron los criterios de calidad, se extrajo la información con relación a la descripción de medicamentos, la dosificación recomendada, las combinaciones pertinentes de los mismos, consideraciones especiales por comorbilidades y

to identify the medications included currently in the Colombian Mandatory Health Plan.

### 3. Definition and Size of the Problem

In a recent meeting, experts defined neuropathic pain as that caused as a consequence of an injury or disease affecting the somatosensory system (1). Poor control of neuropathic pain affects all aspects of the patient's life, including mood, academic/work performance, and daily activities (2-4).

Neuropathic pain is a common finding in medical practice. In Europe, prevalence has been reported around 5% (5). In Mexico, it has been estimated that painful diabetic neuropathy affects 800,000 to 1,920,000 patients per year, and postherpetic neuralgia affects close to 14,550-29,100 people per year, out of a population, at the time of the study, of 97 million (6).

Regarding chronic postoperative pain, which may have a neuropathic component, figures range, depending on the definition used and the type of surgery, between 5% and 85%, with surgeries like mastectomy, C-section, amputations, cardiac surgery, hernia repair, cholecystectomy and thoracotomy (7).

Several classifications for neuropathic pain have been proposed. Although attempts have been made to arrive at classifications that include molecular mechanisms that explain neuropathic pain, they are still not applicable in practice (8). Included below is a classification that explains neuropathic pain according to the site of injury or dysfunction (*see Table 1*).

### 4. Diagnosis

The diagnosis of neuropathic pain is primarily clinical. Pain is essentially a subjective phenomenon of a given intensity described by the patient with specific positive and negative symptoms. For this reason, assessing the verbal descriptions of the characteristics of pain is the basis for distinguishing neuropathic pain from other forms of pain (10,11).

recomendaciones generales de tratamiento. Adicionalmente, se realizó una búsqueda para identificar los medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud colombiano en la actualidad.

### 3. Definición y magnitud del problema

Una de las últimas reuniones de expertos ha definido el dolor neuropático como aquel que se genera como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (1). El pobre control del dolor neuropático afecta al paciente en todos los aspectos de su vida, incluyendo el estado de ánimo, su rendimiento laboral-académico y sus actividades cotidianas (2-4).

El dolor neuropático es un problema común en la práctica médica. La prevalencia reportada en Europa está alrededor del 5% (5). En México se ha estimado que la neuropatía diabética dolorosa afecta a entre 800000 y 1920000 por año, y la neuralgia postherpética a unos 14550-29100 personas por año, de una población para el momento del estudio de 97 millones (6).

Respecto al dolor crónico posoperatorio, que puede tener un componente neuropático, las cifras varían, de acuerdo con la definición propuesta y el tipo de cirugía, entre 5 y 85%, con cirugías como mastectomía, cesárea, amputación, cirugía cardíaca, herniorrafia, colecistectomía y toracotomía (7).

Existen varias propuestas para clasificar el dolor neuropático. A pesar de que se ha intentado realizar clasificaciones de dolor neuropático que incluyan mecanismos moleculares que lo expliquen, aún no son aplicables en la práctica (8). A continuación se describe una que lo clasifica de acuerdo con el sitio de la lesión o disfunción (*ver tabla 1*).

### 4. Diagnóstico

El diagnóstico de dolor neuropático es eminentemente clínico. El dolor es en esencia un fenómeno subjetivo descrito por el paciente con síntomas positivos y negativos específicos y expresado con una intensidad determinada. Por esta razón, evaluar los descriptores verbales de las características del dolor constituye la base para distinguir el dolor neuropático de otros tipos de dolor (10,11).

**Table 1.** Classification of neuropathic pain according to the site of injury or dysfunction

<b>A. Focal or multifocal lesions of the peripheral nervous system</b>
Entrapment syndromes Phantom limb syndrome Post-traumatic neuralgia Post-herpetic neuralgia Diabetic mononeuropathy Ischemic neuropathy Poliarteritis nodosa
<b>B. Generalized lesions of the peripheral nervous system</b>
Diabetes mellitus Alcohol Amyloidosis Plasmocytoma AIDS Hypothyroidism Fabry's disease Vitamin B deficiency Drug-associated neuropathies (vinka alkaloids, thalidomide)
<b>C. Lesions of the central nervous system</b>
Spinal chord injuries Cerebral infarctions Spinal infarctions Syringomyelia Multiples sclerosis
<b>D. Complex neuropathic disorders</b>
Complex Regional Painful Syndrome

[Modified from Baron(9)]

Detailed questions will reveal the presence of numbness, tingling, or sensations such as burning or shooting pain. In cases of central pain, the descriptor is "soreness"; in cases of neuralgia, pain will be described as an intermittent pattern triggered by cold, heat or movement. There are different distribution patterns as is the case in neuropathic pain caused by radiculopathy. In herpes zoster or sensitive diabetic neuropathy, for example, there is a clear anatomical pattern (12).

The physical examination may be completely normal, but that does not rule out the presence of neuropathic pain. In cases of disorders, negative signs may be present (hypoesthesia, panhypoesthesia, hypoalgesia, thermohypoesthesia), spontaneous positive signs (paresthesia, paroxysmal pain, superficial pain) or evoked signs (allodynia, temporary summation, hyperalgesia) (9).

**Table 1.** Clasificación del dolor neuropático de acuerdo al sitio de la lesión o disfunción

<b>A. Lesiones focales o multifocales del sistema nervioso periférico</b>
Síndromes de atrapamiento Síndrome de miembro fantasma Neuralgia post-trauma Neuralgia post-herpética Mononeuropatía diabética Neuropatía isquémica Poliarteritis nodosa
<b>B. Lesiones generalizadas del sistema nervioso periférico</b>
Diabetes mellitus Alcohol Amiloidosis Plasmocitoma SIDA Hipotiroidismo Enfermedad de Fabry Deficiencia de vitamina B Neuropatías asociadas a medicamentos (alcaloides de la vinka, talidomida)
<b>C. Lesiones del Sistema Nervioso Central</b>
Lesiones de la médula espinal Infartos cerebrales Infartos espinales Siringomielia Esclerosis múltiple
<b>D. Desórdenes neuropáticos complejos</b>
Síndrome doloroso regional complejo

[modificado de Baron(9)]

Un interrogatorio profundo revelará la presencia de adormecimiento, hormigueo o sensaciones como quemadura o disparo. En pacientes con dolor central, el descriptor será "adolorido"; en neuralgias el patrón doloroso referido será intermitente con un desencadenante como el frío, el calor o el movimiento. Existen diferentes patrones de distribución como en el dolor neuropático ocasionado por una radiculopatía. En el herpes zoster o la neuropatía diabética sensitiva, por ejemplo, existirá un patrón anatómico definido (12).

El examen físico puede ser completamente normal, y esto no excluye la presencia de dolor neuropático. Cuando se encuentran alteraciones pueden haber signos negativos (hypoesthesia, palhypoesthesia, hypoalgesia, termohypoesthesia), signos positivos espontáneos (parestesia, dolor paroxístico, dolor superficial), o evocados (alodinia, sumación temporal, hiperalgesia) (9).

There are questionnaires to guide the diagnosis of neuropathic pain; these include the DN4 or the LANSS. There is also a system for grading the probability of neuropathic pain (see Table 2). The use of these tools is recommended with the goal of standardizing the language used in the clinical records, facilitate patient follow-up, and for clinical research on neuropathic pain.

**Table 2.** Exploration criteria in patients with neuropathic pain

Pain with a plausible neuroanatomical distribution.
A history that suggests a relevant injury or a disease affecting the central or peripheral somatosensory system.
Demonstration of the plausible neuroanatomical distribution by means of at least one confirmatory test on physical examination (positive or negative signs).
Demonstration of a relevant disorder or lesion by means of at least one confirmatory test.
Degree of certainty for the diagnosis of neuropathic pain
<i>Definitive:</i> All (from 1 to 4)
<i>Probable:</i> 1 and 2, with 3 or 4
<i>Possible:</i> 1 and 2, with 3 or 4

[Modified from Treede et al (1)]

Once the diagnosis of neuropathic pain has been determined, causes must be ruled out through the use of individualized paraclinical tests in each case (glucose, TSH, neoplasm-associated antibodies, celiac disease or human immunodeficiency virus, or rheumatic diseases associated with neuropathic pain). Paraclinical tests are important to the extent that the treatable cause can be modified to reduce the intensity of the pain. In sensitive neuropathies the conventional electrodiagnostic tests are usually negative. (16,17). Autonomous sensory and sensitive tests require the use of costly specialized devices and standardized protocols (18); this may mean that they are not used routinely in our setting.

## 5. Pathophysiology

The pathophysiological mechanisms involved in the genesis of neuropathic pain – explained below – are:

Existen cuestionarios que orientan el diagnóstico de dolor neuropático, como el DN4 o el LANSS (13-15). También está disponible una graduación para probabilidad de dolor neuropático (ver tabla 2). Estos instrumentos son recomendados para su uso con la intención de unificar el lenguaje en las historias clínicas, facilitar el seguimiento de los pacientes, y a la hora de hacer investigación clínica en dolor neuropático.

**Tabla 2.** Criterios por explorar en un paciente con dolor neuropático

Dolor con una distribución neuroanatómica plausible.
Historia sugestiva de una lesión relevante o una enfermedad que afecte el sistema somatosensorial central o periférico.
Demostración de la distribución neuroanatómica plausible a través de al menos una prueba confirmatoria en el examen físico (signos positivos o negativos).
Demostración de una enfermedad o lesión relevante a través de al menos una prueba confirmatoria.
Grado de certeza para diagnóstico de dolor neuropático
<i>Definitivo:</i> Todos (de 1 a 4)
<i>Probable:</i> 1 y 2, con 3 ó 4
<i>Posible:</i> 1 y 2, con 3 ó 4

[modificado de Treede et al (1)]

Una vez determinado el diagnóstico de dolor neuropático se deben descartar causas mediante de algunos paraclínicos, cuya indicación debe individualizarse según cada caso (glucosa, TSH, anticuerpos asociados a neoplasia, enfermedad celíaca o virus de inmunodeficiencia humana, o patologías reumáticas asociadas a dolor neuropático). Dichos paraclínicos son importantes en la medida en que modificando la causa tratable, la intensidad dolorosa podría disminuir. En las neuropatías sensitivas suelen no encontrarse anormalidades en las pruebas electrodiagnósticas convencionales (16,17). Las pruebas sensoriales autonómicas y sensitivas requieren equipos específicos para tal fin, costosos y con protocolos estandarizados (18); todo puede hacer que no sean utilizadas de manera rutinaria en nuestro medio.

## 5. Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis del dolor neuropático, y que se explicarán a continuación, son:



- Peripheral sensitization with increased activity and ectopic discharges in the primary afferent nociceptor.
- Central sensitization with spinal and cerebral changes.
- Loss of inhibitory controls.

In the periphery, the associated changes involve nociceptor activation mediated by several substances including bradykinin, substance P, glutamate, prostaglandins, ATP, hydrogen ions and nociceptins, as well as other pro-inflammatory substances. Damage to the peripheral nerves induces the expression of sodium channels and some receptors such as the vanilloid receptor in myelinated A fibers of the dorsal root ganglion. Moreover, the expression of the sodium channels is of a different type than the one produced under normal conditions (19). Other changes include down-regulation of opioid receptors, increased calcium channel expression (20, 21) and the formation of new sympathetic networks. All these changes increase synaptic transmission at the dorsal root ganglion (22, 23).

The nerve injury stimulates hypertrophy and glial cell activation, expressing purinergic receptors, activated in turn by extracellular ATP derived from extracellular ATP sources (injured neurons), giving rise to the persistence of pronociceptive cytokines. (24).

Once the nociceptive influx is maintained, phosphorylation functions of the ion channels in the dorsal horn become altered and there is a transcriptional change in those neurons. Eventually, inhibitory interneurons lose function with the down-regulation of the GABA receptors (25,26).

Arguably, the appearance of abnormal axonal projections of nociceptive fibers that synapse at the Rexel plates with A $\beta$  fibers is one of the mechanisms causing allodynia (19).

## 6. Treatment

### 6.1. Medications by lines

Medications have been classified by lines according to their efficacy, as proven in clinical trials (2,27):

- Sensibilización periférica, con aumento de la actividad y descargas ectópicas en el nociceptor aferente primario.
- Sensibilización central, con cambios medulares y cerebrales.
- Pérdida de los controles inhibitorios.

A nivel periférico, los cambios asociados involucran la activación de nociceptores mediada por varias sustancias, dentro de las que se encuentran la bradikina, la sustancia P, el glutamato, los prostaglandinas, el ATP, los hidrogeniones y las nociceptinas, al igual que otras sustancias proinflamatorias. El daño al nervio periférico induce la expresión de canales de sodio y algunos receptores como el receptor vaniloide en fibras A mielinizadas del ganglio de la raíz dorsal. Dicha expresión de canales de sodio es además de una variedad diferente a la que se produce en condiciones normales (19). Otros cambios encontrados son la regulación hacia la baja de receptores opioides, el aumento en la expresión de canales de calcio (20, 21) y la formación de nuevas redes simpáticas. Todos estos cambios aumentan la transmisión sináptica en el ganglio de la raíz dorsal (22, 23).

La lesión nerviosa estimula la hipertrofia y la activación de células gliales, expresando receptores purinérgicos, que a su vez se activan por ATP extracelular proveniente de fuentes extracelulares de ATP (neuronas lesionadas), produciendo persistencia de citokinas pronociceptivas (24).

Una vez el influjo nociceptivo se mantiene, empiezan a alterarse las funciones de fosforilación de canales iónicos en el asta dorsal, y cambia la transcripción de estas neuronas. Eventualmente, las interneuronas inhibitorias pierden función al regularse a la baja receptores GABA (25,26).

Dentro de los mecanismos descritos generadores de alodinia, se invoca la aparición de proyecciones axonales anormales de fibras nociceptivas que hacen sinapsis en las láminas de Rexel con fibras A $\beta$  (19).

## 6. Tratamiento

### 6.1. Medicamentos por líneas

De acuerdo con la eficacia demostrada en ensayos clínicos (2,27), se han clasificado los medicamentos por líneas, de la siguiente manera:

- *First line:* tricyclic antidepressants, calcium channel ligands, selected serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors, and topical lidocaine.
- *Second line:* opioids and tramadol. These medications may be used as first line treatment in some circumstances.
- *Third line:* antiepileptics, antidepressants, NMDA antagonists, topical capsaicin, cannabinoids.

The following is a description of the main medications in each group.

**Antidepressants.** Tricyclic antidepressants modulate pain by blocking the calcium and sodium channels, inhibiting monoamine reuptake, and blocking the NMDA receptor (28,29).

Amitriptyline has been shown to be effective in various neuropathic pain syndromes. A number needed to treat (NNT) of 3.6 (95% CI: 3-4.5) has been described in placebo-compared studies, at a dose of 150 mg/day, with a relative risk (RR) of 2.1 (95% CI: 1.8-2.5) (30).

Of the tricyclic antidepressants, the use of secondary amines (nortriptyline, desipramine) – not available in our setting – is recommended because of the lower probability of side effects (2). The antineuropathic effect of antidepressants with a higher noradrenaline-inhibitory effect is better (21).

The main limitation for the use of tricyclic antidepressants is its profile of side effects: antihistamine effects (drowsiness, weight gain), anticholinergic effects (xerostomy, sexual dysfunction, urine retention, increased intraocular pressure, constipation), antiadrenergic effects (orthostatic hypotension), and cardiac toxicity (increased ventricular ectopias). In elderly patients, they may cause or exacerbate cognitive and gait dysfunctions (22).

**Amitriptyline.** It should be started at a low dose, eg. 12.5 mg in the late afternoon, and increased slowly (every 3-7 days) to the extent that

- *Primera línea:* antidepresivos tricíclicos, ligados de canales de calcio, inhibidores selectivos de captación de serotonina y noradrenalina, y lidocaína tópica.
- *Segunda línea:* opioides y tramadol. Estos medicamentos pueden ser de primera línea en algunas circunstancias.
- *Tercera línea:* antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas NMDA, capsaicina tópica, cannabinoides.

A continuación se describen los principales medicamentos de cada grupo.

**Antidepresivos.** Los antidepresivos tricíclicos modulan el dolor a través del bloqueo de canales de calcio y sodio, la inhibición de la recaptación de monoaminas y el bloqueo del receptor NMDA (28,29).

Existe evidencia de la eficacia de la amitriptilina en diversos síndromes de dolor neuropático. En estudios comparando con placebo se ha descrito un número necesario de tratar (NNT) de 3,6 (IC 95%: 3-4.5), en dosis de hasta 150 mg/día, con un riesgo relativo (RR) de 2,1 (IC 95%: 1,8-2,5) (30).

De los antidepresivos tricíclicos se recomienda el uso de las aminas secundarias, no disponibles en nuestro medio (nortriptilina, desipramina), por su menor probabilidad de efectos secundarios (2). Aquellos antidepresivos con mayor inhibición de noradrenalina presentan mejor efecto antineuropático (21).

La principal limitación para el uso de antidepresivos tricíclicos está relacionada con su perfil de efectos secundarios, dado que poseen efectos antihistamínicos (somnolencia, aumento de peso), anticolinérgicos (xerostomía, disfunción sexual, retención urinaria, aumento de la presión intraocular, estreñimiento), antiadrenérgicos (hipotensión ortostática) y toxicidad cardíaca (aumento de ectopias ventriculares). En pacientes ancianos pueden causar o exacerbar disfunciones cognitivas y de la marcha (22).

**Amitriptilina.** Debe iniciarse a dosis bajas, como 12,5 mg hacia el final de la tarde, y ascender de

side effects allow it. Doses of up to 300 mg/day have been reported. At doses of more than 100-150 mg/day (in the absence of side effects or pain relief) plasma levels should be measured and maintained below 100 ng/ml (2,22).

The following recommendations should be followed to determine the success of the therapy employed:

The patient must be on week 4-8 after the start of treatment with at least two weeks with the maximum tolerated dose.

To prove efficacy, there must be a 30% reduction of the reported pain intensity (31,32).

**Duloxetine and venlafaxine.** Venlafaxine and duloxetine, among the selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, have been proven to be effective in neuropathic pain.

For duloxetine, an indirect meta-analysis comparing its efficacy with that of pregabalin and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy, showed similar efficacy and tolerability (33). The recommendation is to start at 30 mg and increase up to 120 mg/day (with 12-hour administration intervals).

Venlafaxine, at doses greater than 150 mg/day has shown to be effective for pain management (34) with a NNT of 3.1 (95% CI: 2.2-5.1) and a RR of 2.2 (95% CI: 1.5-3.1), as compared to placebo (30). This may be explained because of its higher noradrenaline inhibition potential at high doses. It is recommended to start at a dose of 37.5 mg in the morning and increase slowly to 225 mg/day. If there is a need to lower the dose, it should be tapered slowly in order to avoid rebound effects.

**Calcium channel ligands.** The main representatives of this category are gabapentin and pregabalin. Their mechanism of action is based on their binding to the  $\alpha 2-\delta$  subunit of the voltage-dependent calcium channels, reducing the release of glutamate, norepinephrine and substance P (35).

Gabapentin has been shown to be effective in

manera lenta (cada tres a siete días) en la medida en que los efectos secundarios lo permitan. Están reportadas dosis de hasta 300 mg/día. Con dosis mayores a 100-150 mg/día, sin tener efectos secundarios o alivio de dolor, se recomienda tomar niveles plasmáticos y mantenerlos por debajo de 100 ng/ml (2,22).

Para definir si la terapia instaurada tiene éxito, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

El paciente debe estar entre cuatro y ocho semanas después del inicio del tratamiento, habiendo tenido al menos dos semanas la dosis máxima tolerada.

Para comprobar la eficacia debe haber un 30% de reducción de intensidad dolorosa reportada (31,32).

**Duloxetina y venlafaxina.** De los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina, existe evidencia que soportan el uso en dolor neuropático para venlafaxina y duloxetina.

Para duloxetina, un meta-análisis indirecto comparando su eficacia frente a pregabalina y gabapentin en el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa, mostró eficacia y tolerabilidad similares (33). La recomendación es iniciar a dosis de 30 mg, hasta llegar a 120 mg/día (con intervalos de administración de cada 12 horas).

La venlafaxina, a dosis mayores de 150 mg/día ha mostrado eficacia en el manejo de dolor (34) con NNT de 3,1 (IC 95%: 2,2-5,1) y RR 2,2 (IC 95%: 1,5-3,1), en relación con placebo (30). Ello puede explicarse por su mayor potencial inhibidor de noradrenalina a dosis altas. Se recomienda iniciar con dosis de 37,5 mg en la mañana, y llegar hasta 225 mg al día, ascendiendo lentamente. En caso de tener que disminuir, debe descenderse lentamente para evitar efectos de rebote.

**Ligandos del canal de calcio.** Sus principales representantes son gabapentin y pregabalina; su mecanismo de acción se basa en su unión a la subunidad  $\alpha 2-\delta$  de los canales de calcio voltaje dependientes, disminuyendo la liberación de glutamato, norepinefrina y sustancia P (35).



post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy, cancer-related neuropathic pain, phantom limb pain, neuropathic pain after spinal injury, and other neuropathic conditions (36).

The initial recommended dose is 300 mg/day and it should be increased until the effective reported range is reached (1800 to 3600 mg/day, at eight-hour intervals). Reported side effects include ataxia, nausea, fatigue, dizziness, drowsiness and peripheral edema. In order to determine if a therapeutic trial has been successful, the time to pain relief may be as long as two months with the patient receiving the maximum tolerated dose for at least two weeks. Pregabalin has a similar mechanism of action, the main difference being that, because of its linear pharmacokinetics, the therapeutic trial may go on for four weeks. The initial recommended dose is 75 mg, to be increased up to a maximum dose of 600 mg/day, at 12-hour intervals.

**Topical lidocaine.** Blockade of the sodium channels at the site of generation of ectopic impulses or distal to it may be effective in neuropathic pain (37). It is recommended for use in peripheral neuropathic pain, alone or as part of a multimodal approach (38). With 5% patches and a systemic absorption 40 to 60 times lower than the toxic plasma concentration, the recommended use is at the most three patches over 12-hour periods (39). Side effects are minimal, and only occasional local reactions have been described.

**Anticonvulsants.** A systematic review of anticonvulsants in neuropathic pain showed that, in pain other than trigeminal neuralgia, they should not be used before trying other options (40). There is limited evidence for the use of carbamazepine in post-herpetic neuralgia (41). The recommendation with carbamazepine is to start with 100 mg every eight hours and increase up to 1200 mg/day. Three-month follow-up with complete blood count and transaminases is required because of the risk of granulocytosis (42) and liver compromise with prolonged use.

El gabapentin ha mostrado eficacia en neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con cáncer, dolor de miembro fantasma, dolor neuropático posterior a trauma raquímedular y otras condiciones neuropáticas (36).

Se recomienda iniciar con dosis de 300 mg al día e incrementar hasta llegar al rango efectivo reportado (de 1800 a 3600 mg/día, con intervalos de cada ocho horas). Los efectos secundarios reportados son ataxia, náusea, fatiga, mareo, somnolencia y edema periférico. Para poder definir un ensayo terapéutico exitoso, el tiempo de espera para el alivio del dolor puede ser tan largo como dos meses con la dosis máxima tolerada por el paciente, por al menos dos semanas. La pregabalina tiene un mecanismo de acción similar, con la diferencia de que por su farmacocinética lineal, el ensayo terapéutico puede ser de cuatro semanas. La dosis inicial recomendada es 75 mg, hasta una dosis máxima de 600 mg/día, con intervalos de cada 12 horas.

**Lidocaína tópica.** El bloqueo de canales de sodio en el sitio de la generación de impulsos ectópicos o distal a éste puede ser efectivo en dolor neuropático (37). La recomendación es usarlo en dolor neuropático periférico, solo o como parte de una estrategia multimodal (38). Con parches al 5%, y una absorción sistémica de 40 a 60 veces inferior a la concentración plasmática tóxica, se recomienda usar a lo sumo tres parches por períodos de 12 horas (39). Los efectos secundarios son mínimos, habiendo sido descritas muy ocasionales reacciones locales.

**Anticonvulsivantes.** Una revisión sistemática de anticonvulsivantes en dolor neuropático mostró que en dolores diferentes de la neuralgia trigeminal, no son recomendados antes de utilizar otras opciones (40). En neuralgia postherpética, la evidencia para el uso de carbamazepina es limitada (41). Con carbamazepina, se recomienda iniciar con dosis de 100 mg cada ocho horas- hasta llegar a 1200 mg día. Debe hacerse seguimiento trimestral con hemograma y transaminasas por riesgo de agranulocitosis (42) y compromiso hepático con el uso prolongado.

**Lamotrigina.** El uso de lamotrigina no ha mostrado eficacia en dolor neuropático como para ser

**Lamotrigine.** Lamotrigine has not shown to be effective as in neuropathic pain as to warrant inclusion as part of routine management. Additionally, because of the possibility of severe skin reactions (Steven Johnson), it should not be used unless there is a history of failure using drugs that have shown to be more effective (43).

**Valproic acid.** It acts predominantly by increasing GABA levels and potentiating GABA-mediated responses (44).

There are reports about its usefulness (45), but also about the absence of response (46). It can be used in patients in whom first and second line medications have not shown to have analgesic efficacy.

**Opioids.** A meta-analysis comparing tramadol with placebo showed significant pain reduction (NNT: 3.8; 95% CI: 2.8-6.3), with side effects such as nausea, constipation, sedation and xerostomy (Número necesario para dañar, NNH: 8.3; 95% CI: 5.6-17) (47). Our health system does not include slow-release forms, which have a lower profile of side effects.

A meta-analysis covering methadone, morphine, oxycodone and levorfanol, revealed that low-to-moderate opioid doses (10-240 mg of oral morphine equivalents) were as effective in some studies as 3,600 mg/day of gabapentin (48).

There are indications for opioid use at the start of treatment in neuropathic pain, including the following: together with a first line drug while the analgesic activity sets in (pregabalin, gabapentin, tricyclic antidepressants), in severe episodic exacerbations of neuropathic pain, in acute neuropathic pain and in cancer-related neuropathic pain (2). Medium-term studies show significant efficacy of opioids compared with placebo, which is clinically relevant (49). It is recommended to always start with an immediate-release opioid for titration and adjustment. In cases of chronic opioid use, delayed-release forms are preferable (50). Whenever a patient will require long-term opioid use, it is

parte de un manejo rutinario. Adicionalmente, por la posibilidad de reacciones cutáneas serias (Steven Johnson), no debe ser usado a menos que haya historia de fracaso con medicamentos que han mostrado mayor eficacia (43).

**Acido valproico.** Su mecanismo predominante de acción es el incremento de los niveles de GABA y la potenciación de las respuestas mediadas por GABA (44).

Existen reportes de utilidad (45), pero también de no respuesta (46). Puede ser usado en pacientes en quienes los medicamentos de primera y de segunda línea no hayan mostrado eficacia analgésica.

**Opioides.** Un meta-análisis comparando tramadol con placebo mostró reducción significativa de dolor (NNT de 3,8, IC 95%: 2,8-6,3), de 4), con efectos secundarios como náusea, estreñimiento, sedación y xerostomía (NNH de 8,3, IC 95%: 5,6-17) (47). Nuestro sistema de salud no incluye las presentaciones de liberación controlada, y esta presentación presenta un perfil menor de efectos secundarios.

Un meta-análisis que incluyó metadona, morfina, oxycodona y levorfanol, mostró que dosis bajas a moderadas de opioides (10-240 mg de equivalentes orales de morfina) eran tan efectivas en algunos estudios como dosis de 3600 mg día de gabapentin (48).

Existen indicaciones para usar los opioides al inicio de tratamiento en dolor neuropático, que incluyen: simultáneo con un medicamento descrito como primera línea mientras aparece actividad analgésica (pregabalina, gabapentin, antidepressivos tricíclicos), en exacerbaciones episódicas severas de dolor neuropático, en dolor neuropático agudo y en dolor neuropático asociado a cáncer (2). Estudios a mediano plazo muestran una eficacia significativa de los opioides contra placebo, que es clínicamente importante (49). Es recomendable iniciar siempre con un opioide de liberación inmediata para titulación y ajuste. En caso de consumo crónico de opioides, las presentaciones de liberación prolongada son preferibles (50). Cuando un paciente deba estar con opioides a largo plazo, es importan-

important to leave care in the hands of people with experience prescribing opioids, knowledge about addictive disorders and committed to long-term monitoring of the 4 “A”s (analgesia, activities of daily living, adverse effects and aberrant behaviors) (51).

**Ketamine.** Ketamine is an NMDA- and AMPA-receptor antagonist, inhibits serotonin and dopamine reuptake and blocks sodium and calcium channels (52). A dose of 1% topical ketamine combined with 2% amitriptyline has not been shown to be better than placebo in neuropathic pain syndromes (53), but other researchers have found a lower number of pain reports with 2% topical ketamine and 4% amitriptyline (54). One of the authors of this article has used master preparations with these concentrations in two patients with vulvodinia, with satisfactory responses.

For complex regional painful syndrome (55-57), and for neuropathic pain after spinal injury (58), there are studies showing short-term efficacy. Safety for long-term use has not been determined, but ulcerative cystitis has been reported with recreational use (59).

Suggested recommendations for the use of ketamine include:

- Informed consent explaining side effects.
- Initial dose of 0.25-0.5 mg/kg intravenously over 30 minutes with monitoring and pain assessment.
- If there is response (30% reduction over the initial AVS), start oral ketamine.
- A dose of 0.5 mg/kg orally at bedtime, increasing by 0.5 mg/kg according to response and tolerance.

In acute exacerbations of neuropathic pain and in the absence of response to opioids, continuous infusion of 0.14-0.4 mg/kg/hour (52).

**Rational multiple drug regimen.** As discussed so far, there are multiple receptors and ion

te que sea tratado por personas con experiencia en la prescripción de opioides, conocimiento de los desórdenes adictivos y con el compromiso a largo plazo de monitorizar las 4 “A”s (analgesia, actividades de la vida diaria, efectos adversos y comportamientos aberrantes) (51).

**Ketamina.** Es antagonista en receptores NMDA y AMPA, inhibe la recaptación de serotonina y dopamina, y bloquea canales de sodio y calcio (52). Dosis de ketamina tópica al 1%, en combinación con amitriptilina al 2%, no han mostrado superioridad frente a placebo en síndromes de dolor neuropático (53), pero otros investigadores han encontrado disminución de reportes de dolor con ketamina tópica al 2% y amitriptilina al 4% (54). Uno de los autores del presente artículo ha utilizado preparaciones magistrales con estas concentraciones en dos pacientes con vulvodinia, con respuesta satisfactoria.

Para síndrome doloroso regional complejo (55-57), y dolor neuropático posterior a lesión medular (58), hay estudios que muestran eficacia a corto plazo. La seguridad de su uso a largo plazo no ha sido determinada, y en uso recreativo del fármaco se ha reportado la presencia de cistitis ulcerosa (59).

Las recomendaciones sugeridas para el uso de ketamina son:

- Obtener consentimiento informado explicando efectos secundarios.
- Dosis iniciales de 0,25-0,5 mg/kg intravenoso en 30 minutos con monitoría y evaluación de dolor.
- Si hay respuesta (disminución del 30% EVA inicial), iniciar ketamina oral.

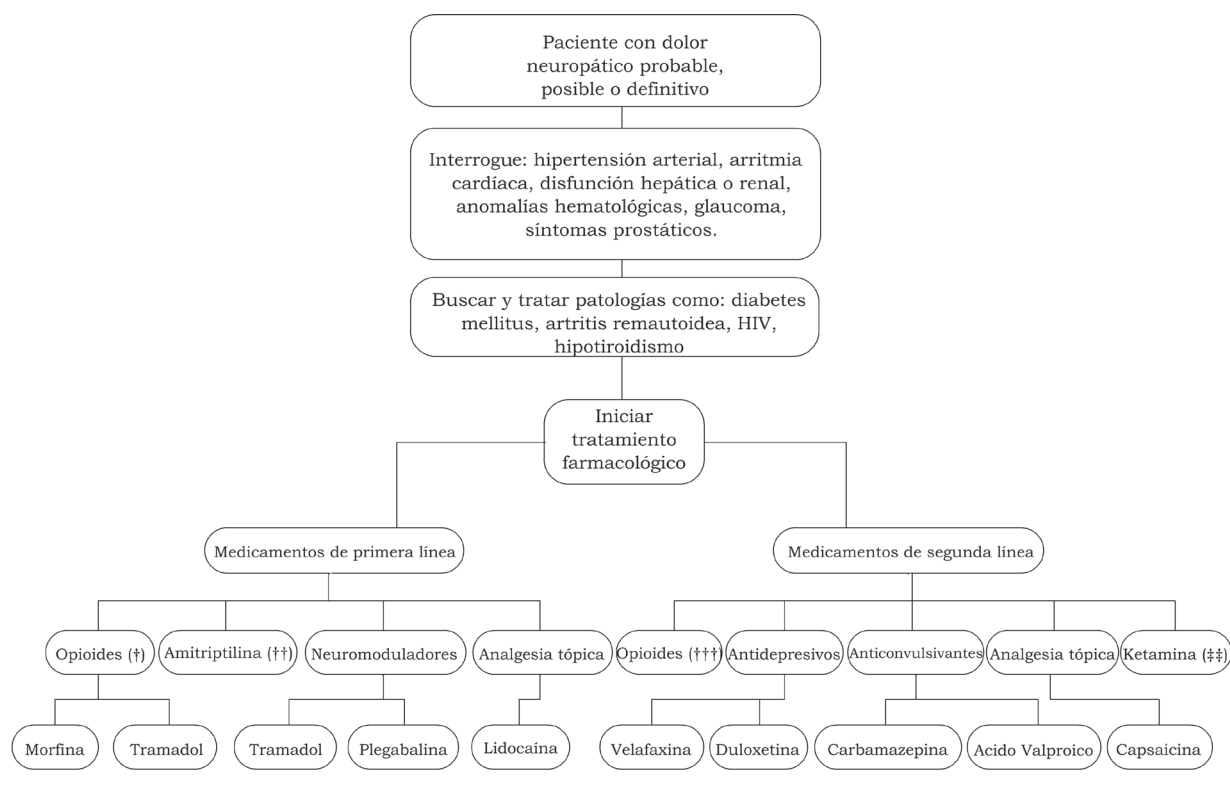
Dosis de 0,5 mg/kg vía oral antes de ir a dormir, incrementando 0,5 mg/kg de acuerdo con respuesta y tolerancia.

En exacerbaciones agudas de dolor neuropático, y ante no respuesta a opioides, infusión continua de 0,14-0.4 mg/kg/hora (52).

**Polifarmacia racional.** Como se ha visto hasta ahora, los receptores y canales iónicos involucrados en los mecanismos de dolor neuropático

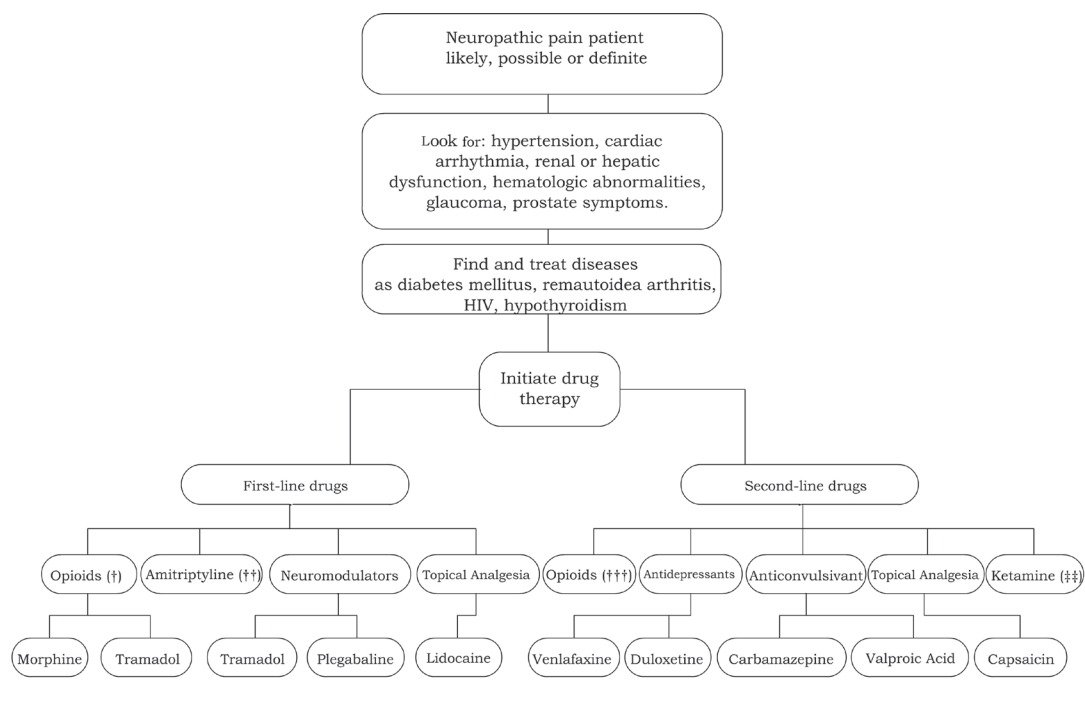
channels involved in the mechanism of neuropathic pain. For this reason, an advantageous option is the use of a rational multiple drug regimen in neuropathic pain: mix of opioids, neuromodulators and antidepressants. Whenever mixes are prepared, interactions and patient co-morbidities must be taken into consideration (60). Response endpoints must be pain intensity, activity levels and, whenever possible, health-related quality-of-life measurements (61-63). A recent Latin American expert consensus on neuropathic pain management recommends the use of one or several of the drugs described in this review (64). Except for opioids, all of the drugs described here require a 4-8 week therapeutic trial with the maximum tolerated dose before thinking of switching to another medication.

son múltiples. Por ello, una opción que presenta ventajas es el uso de una polifarmacia racional en dolor neuropático: mezclas de opioides, neuromoduladores y antidepresivos. Siempre que se realicen mezclas, deben revisarse las interacciones que se puedan presentar, y tener en cuenta las comorbilidades del paciente (60). Los puntos finales de respuesta deben ser intensidad de dolor, niveles de actividad y, cuando sea posible, medidas de calidad de vida relacionadas con salud (61-63). Recientemente se realizó un consenso latinoamericano de expertos para el manejo de dolor neuropático que recomienda el uso de uno o varios fármacos de los descritos en la presente revisión (64). Para todos los fármacos descritos aquí, exceptuando los opioides, debe hacerse un ensayo terapéutico entre cuatro y ocho semanas, con la dosis máxima que el paciente haya tolerado, antes de considerar cambiar a otro medicamento.



(†): Primera línea mientras inicia acción analgésica de otros medicamentos (4 a 8 semanas) con la dosis máxima tolerada.  
 (††): Si hay contraindicación, iniciar inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.  
 (†††): de acuerdo a intensidad dolorosa y dosis equianalgésicas. Tener en cuenta las precauciones para su uso crónico  
 (‡‡): Remitir a especialista en dolor.

**La figura 1.** ilustra un algoritmo de tratamiento sugerido para pacientes con dolor neuropático



(†): First line starts while analgesic action of other medicines (4 to 8 weeks) with the maximum tolerated dose.

(††): If there is contraindication to initiate selective inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake.

(†††): according to pain severity and equianalgesic dose. Observe the precautions for their chronic use

(††): Refer to pain specialist.

**Figure 1.** illustrates the suggested treatment for patients with neuropathic pain.

## 6.2 Medications included in the Mandatory Health Plan in Colombia

The recommendations described as part of this review are designed to serve as guidelines for the management of neuropathic pain. However, it is important to frame them within the context of their use in Colombia, taking into consideration the medications included at present in the Mandatory Health Plan. Below is a summary of the doses of oral medications available in Colombia based on a review of the national literature, reports and decrees issued by the Ministry of Social Protection (*see Table 3*).

### Conclusions

Neuropathic pain diagnosis and treatment require an understanding of the pathophysiological elements as a basis for patient questioning, physical examination and a rational prescription.

The therapeutic options for management are presented with the medications available in the country, together with their efficacy as proven in clinical trials, as well as their advantages and disadvantages, to help guide the management of neuropathic pain.

## 6.2. Medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de salud en Colombia

Las recomendaciones presentadas en esta revisión pretenden brindar una guía para el manejo de dolor neuropático; sin embargo, es relevante contextualizarlas a su uso en Colombia, teniendo en cuenta los medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud en la actualidad. A través de una revisión de la literatura nacional, reportes y decretos del Ministerio de la Protección Social se presenta un resumen de las dosis de los medicamentos orales disponibles en el país (*ver tabla 3*).

### Conclusiones

El diagnóstico y el tratamiento de dolor neuropático requieren un entendimiento de los aspectos fisiopatológicos involucrados que fundamenten el interrogatorio, el examen físico y una prescripción racional.

Se presentan las alternativas terapéuticas para su manejo con medicamentos disponibles en el país, y su eficacia demostrada en ensayos clínicos, así como sus ventajas y desventajas para guiar el manejo del dolor neuropático.



**Table 3.** Oral medications for the management of neuropathic pain available in Colombia

Medication	Starting dose	Increase if no pain control	Maximum dose	Main side effects	Mandatory health plan
Tramadol	10 mg (4 drops) every 8 hours	Increase 7.5 mg per day every 3-7 days	300-400 mg/day	Nausea, vomiting, constipation, dizziness, seizures, sedation	Yes (Drops)
Morphine	5 mg (4 drops every 6 hours plus rescue doses of 2.5 mg)	Increase 5 mg/day every 3-7 days plus rescue of 10% of the total daily dose	No	Nausea, vomiting, constipation, dizziness, sedation	Yes (3% oral solution)
Amitriptyline	12.5 mg 5 p.m.	Increase by 12.5 mg every 7 days	75 – 150 mg/day.	Sedation, dry mouth, blurred vision, weight gain, urine retention, heart conduction blockade.	Yes
Gabapentin	300 mg 5 p.m.	Increase by 5 mg/day every 3-7 days plus rescue of 10% of the total daily dose	3600 mg/day at 8-hour intervals	Sedation, dizziness peripheral, edema.	NO
Pregabalin	75 mg 5 p.m.	Increase by 75 mg every 7 days	600 mg/day at 12-hour intervals	Sedation, dizziness, peripheral edema.	NO
5% Topical lidocaine	Maximum 3 patches over 12 hours	No	Maximum 3 patches over 12-18 hours	Local erythema and rash	NO
Carbamazepine	100 mg every 8 hours	Increase every 7 days, 100 mg every 8 hours	1200 mg/day	Sedation, ataxia, rash, diplopia, hyponatremia, agranulocytosis, nausea, diarrhea, liver toxicity	Yes
Valproic acid	125 mg every 8 hours	Increase every 7 days, 125 mg every 8 hours	1500 mg/day	Nausea, vomiting, sedation, rash, thrombocytopenia	Yes
Duloxetine	30 mg in the morning	Increase to 60 mg/day after 1 week	120 mg/day, at 12-hour intervals	Nausea, sedation, ataxia.	NO
Venlafaxine	37.5 mg in the morning	Increase by 75 mg every 7 days	225 mg/day in the morning	Nausea, blood hypertension, sedation, ataxia.	NO

† Drug Compulsory Health Plan in Colombia

**Tabla 3.** Medicamentos para manejo de dolor neuropático para uso por vía oral disponibles en Colombia

Medicamento	Dosis de inicio	Ascenso Si Dolor No Controlado	Dosis Máxima	Principales Efectos Secundarios	POS
Tramadol	10 mg (4 gotas) cada 8 horas	Aumentar 7,5 mg al día cada 3-7 días	300-400 mg día	Nauseas, vomito, estreñimiento, mareo, convulsiones, sedación	Si (Gotas)
Morfina	5 mg (4 gotas) cada 6 horas más rescates de 2,5 mg.	Aumentar 5 mg día cada 3-7 días más rescates del 10% de la dosis total diaria	No	Náusea, vómito, estreñimiento, mareo, sedación	Si (Solución oral 3%)
Amitriptilina	12,5 mg 5 p.m.	Aumentar 12,5 mg cada 7 días	75 - 150 mg/ día.	Sedación, boca seca, visión borrosa, aumento de peso, retención urinaria bloqueo conducción cardiaca.	Si
Gabapentin	300 mg 5 p.m.	Aumentar 5 mg día cada 3-7 días más rescates del 10% de la dosis total diaria	3600 mg/ día, en intervalos de cada 8 horas.	Sedación, mareo, edema periférico.	No
Pregabalina	75 mg 5 p.m.	Aumentar 75 mg cada 7 días	600 mg/ día., en intervalos de cada 12 horas	Sedación, mareo, edema periférico.	No
Lidocaína tópica 5%	Máximo 3 parches por 12 horas	No	Máximo tres parches por 12-18 horas	Eritema local y rash.	No
Carbamazepina	100 mg cada 8 horas	Incrementar cada 7 días, 100 mg cada 8 horas	1200 mg/día	Sedación, ataxia, rash, diplopía, hiponatremia, agranulocitosis, náuseas, diarrea, hepatotoxicidad	Si
Acido Valproico	125 mg cada 8 horas	Incrementar cada 7 días, 125 mg cada 8 horas	1500 mg/día	Náusea, vómito, sedación, rash, trombocitopenia	Si
Duloxetina	30 mg en la mañana	Aumentar a 60 mg/ día después de 1 semana	120 mg /día, en intervalos de cada 12 horas	Nauseas, sedación, ataxia.	No
Venlafaxina	37,5 mg en la mañana	Aumentar 75 mg c/ 7 días	225 mg/ día en la mañana	Nauseas, HTA, sedación, ataxia.	No

† Medicamentos del Plan Obligatorio de Salud en Colombia

## REFERENCIAS

1. Treede R, Jensen T, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70: 1630-5.
2. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132(3): 225-6.
3. Abrahams M. Neuropathic pain in soft tissue complaints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21(2): 223-44.
4. Davis M. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer*. 2007; 15 (4): 363-72.
5. McDermott A, Tölle R, Rowbotham D, Schaefer C, Dukes E. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*. 2006; 10(2): 127-35.
6. Guevara U, Covarrubias A, García G, Hernández S. Parámetros de práctica clínica para el manejo de dolor neuropático. *Revista de Investigación Clínica*. 2006; 58 (2): 126-38.
7. Macrae W. Chronic post surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101:77-86.
8. Finnerup N, Jensen T. Mechanisms of Disease: mechanism-based classification of neuropathic pain- A critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2: 107-15.
9. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain – A clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2: 95-106.
10. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006; 175(3): 265-75.
11. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T et al. Pharmacological management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132(2): 237-51.
12. Irving G. Contemporary management of neuropathic pain. *Neurology*. 2005; 64: S21-27.
13. Bennet M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bouashira D, Freynhagen R et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007; 127: 199-203.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boueau F, Brocher B, Bruxelles J. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114:29-36.
15. Bennet M. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001; 92: 147-157.
16. Horowitz S. The Diagnostic Workup of Patients with Neuropathic Pain. *Med Clin N Am*. 2007; 91: 21-30.
17. Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M, Allen R, Argoff C, Bennet G et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003; 60 (11): 1524-34.
18. Cruccu G, Anand P, Attal N, García-Larrea L, Haanpää M, Jorum E, Serra J, Jensen T. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J of Neurol*. 2004; 11: 153-162.
19. Singletton J. Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Semin Neurol*. 2005; 25(2): 185-95.
20. Mellar D. What's new in neuropathic pain? *Support Care Cancer*. 2007; 15: 363-72.
21. Mendell J, Sahenk Z. Painful Sensory Neuropathy. *New Engl J Med*. 2003; 348: 1243-55.
22. Chen H, Lamer T, Rho R, Marshall K, Sitzman B, Ghazi S, Brewer R. Contemporary Management of Neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(12): 1533-45.
23. Bridges D, Thompson S, Rice A. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001; 87 (1): 12-26.
24. Kennedy C. P2X Receptors: Targets for novel analgesics? *The Neuroscientist*. 2005; 11(4): 345-56.
25. Woolf C. Central sensitization. Uncovering the Relation between Pain and Plasticity. *Anesthesiology*. 2007; 106:864-7.
26. Woolf C. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 441-451.
27. Moulin D, Clark A, Gilron I, Ware M, Watson C, Sessie B et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage*. 2007; 12(1): 13-21.
28. Sindrup S, Otto M, Finnerup N, Jensen T. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96: 399-409.
29. Amir R, Argoff C, Bennet G, Cummins T, Durieux M, Gerner P et al. The Role of Sodium Channels in Chronic Inflammatory and Neuropathic Pain. *J Pain*. 2006; 5(3): s1-s29.
30. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 4. Art N°.: CD005454.DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
31. Farrar JT, Young JP, La Moreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001; 94: 149-58.
32. Baron, R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Dtsch Arztebl*. 2006; 103(41): A 2720-2730.
33. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009; 9:6.
34. Sindrup S, Bach F, Madsen C, Gram L, Jensen T. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy. *Neurology*. 2003; 60: 1284-89.

35. Yaksh T. Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *J Pain*. 2006; 7 (1): s13-s30.
36. Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. N°.:CD005452. DOI:10.1002/14651858.CD005452.
37. Devor M. Sodium Channels and Mechanisms of Neuropathic Pain. *J Pain*. 2006; 7(1): s3-s12.
38. Casasola, O. Multimodal Approaches to the Management of Neuropathic pain: The Role of Topical Analgesia. *J Pain Symp Manage*. 2007; 33(3): 356-64.
39. Gammaitoni A, Davis M. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 236-40.
40. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, Carrol D, Jadad A, Moore RA. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 3. Art N°: CD001133.DOI:10.1002/14651858.CD001133.pub2.
41. Dubinsky R, Kabbani H, El-Chami E, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 2004; 63:959-65.
42. Becker M, Axelrod D, Oyesanmi O, Markov D, Shakin E. Hematologic Problems in Psychosomatic Medicine. *Psychiatr Clin North Am*. 2007; 30: 739-59.
43. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; Issue 2 Art. N°: CD 006044.DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub2.
44. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen T, Nurmikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13(11):1153-69.
45. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes - A randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106 (5): 248-52.
46. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Health-related quality of life and its predictive role for analgesic effect in patients with painful polyneuropathy. *Eur J Pain*. 2007; 11(5): 572-8.
47. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD003726.
48. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;(3):CD006146.
49. Eisenberg E, McNicol Ewan, Carr D. Efficacy and safety of Opioid Agonists in the treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin. *Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA* ,2005; 293: 3043-52.
50. Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Vrachnou E, Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacological treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1088: 164-86.
51. Smith H, Kirsh K. Documentation and Potential Tools in Long-Term Opioid Therapy for Pain. *Anesthesiology Clin*. 2007; 25: 809-23.
52. Hocking G, Cousins M. Ketamine in chronic pain Management: and evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003; 97:1730-39.
53. Lynch M, Sawyong J, Sullivan M. Topical 2% amitriptyline and 1% amitriptyline in neuropathic pain syndromes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005; 103(1): 140-146.
54. Lockart E. Topical combination of amitriptyline and ketamine for post herpetic neuralgia. *J Pain*. 2004; 5(1):82.
55. Goldberg M, Domskey R, Scaringe D, Hirsh R, Dotson J, Sharaf I, Torjman M, Schwartzman R. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2005; 8(2):175-9.
56. Kiefer R, Rohr P, Ploppa A, Altemeyer K, Schwartzman R. Complete recovery from intractable complex regional pain syndrome, CRPS-type I, following anesthetic ketamine and midazolam. *Pain Pract*. 2007; 7(2):147-50.
57. Correll G, Maleki J, Gracely E, Muir J, Harbut R. Subanesthetic ketamine infusion therapy: A retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2004; 5(3):263-75.
58. Kvarnström A, Karlsten R, Quiliding H, Gordh H. *Acta Anest Scand*. 2004; 48(4): 498-506.
59. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart R. Ketamine-associated ulcerative cystitis: A new clinical entity. *Urology*. 2007; 69: 810-12
60. Finnerup N, Otto M, McQuay H, Jensen T, Sindrup S. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005; 118(3):289-305.
61. Gallagher R. Management of Neuropathic Pain. *Translating Mechanistic Advances and Evidence-based Research into Clinical Practice*. *Clin J Pain*, 2006; 22: s2-s8.
62. Taylor R, Niv D, Raj P. Exploration of the evidence. *Pain Practice*. 2006; 6(1): 10-21.
63. Jensen M, Chodroff M, Dworkin R. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. Review and implications. *Neurology*. 2007; 68: 1178-82.
64. Acevedo JC, Amaya A, Casasola Ode L, Chinchilla N, De Giorgis M, Flórez S et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: consensus of a group of Latin American experts. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2009; 23(3):261-81.